

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs)* KATEGORI PEMILIHAN
DOSIS, KONTRAINDIKASI DAN INTERAKSI OBAT PADA KEMOTERAPI
KANKER KOLOREKTAL DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR.
MOEWARDI TAHUN 2018**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Jurusan
Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

AMALLIA KUSUMA WARDHANI

K 100 150 100

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2019**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs)* KATEGORI PEMILIHAN
DOSIS, KONTRAINDIKASI DAN INTERAKSI OBAT PADA KEMOTERAPI
KANKER KOLOREKTAL DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR.
MOEWARDI TAHUN 2018**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

AMALLIA KUSUMA WARDHANI

K 100 150 100

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Prof. Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes.

NIDN. 0620087001

HALAMAN PENGESAHAN

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs)* KATEGORI PEMILIHAN
DOSIS, KONTRAINDIKASI DAN INTERAKSI OBAT PADA KEMOTERAPI
KANKER KOLOREKTAL DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR.
MOEWARDI TAHUN 2018**

OLEH

AMALLIA KUSUMA WARDHANI

K 100 150 100

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Kamis, 4 Juli 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

1. Zakky Choliso, Ph.D., Apt.

(Ketua Dewan Penguji)

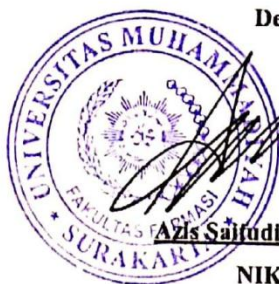
2. Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt.

(Anggota I Dewan Penguji)

3. Prof. Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes.

(Anggota II Dewan Penguji)

Dekan,



Azis Saifudin, Ph.D., Apt.

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 29 Mei 2019

Penulis



AMALLIA KUSUMA WARDHANI

K 100 150 100

EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs)* KATEGORI PEMILIHAN DOSIS, KONTRAINDIKASI DAN INTERAKSI OBAT PADA KEMOTERAPI KANKER KOLOREKTAL DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR. MOEWARDI TAHUN 2018

Abstrak

Kanker kolorektal merupakan keganasan yang terjadi pada kolon atau rektum serta paling banyak terjadi ketiga di dunia. *Drug Related Problems (DRPs)* adalah permasalahan terkait obat yang dapat mengganggu efek terapi yang diinginkan serta mempengaruhi keamanan dan efektivitas dari terapi. Banyaknya regimen kemoterapi yang diterima pasien dapat menimbulkan terjadinya DRPs sehingga evaluasi DRPs menjadi bagian yang penting untuk diteliti. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian DRPs pemilihan dosis, kontraindikasi dan interaksi obat pada kemoterapi kanker kolorektal di instalasi rawat inap Dr. Moewardi tahun 2018. Penelitian ini bersifat non-eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien dan dianalisis secara deskriptif, menggunakan kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosa kanker kolon atau rektal, memiliki data pasien dan data obat lengkap, memiliki data laboratorium SGOT, SGPT dan SCr. Panduan penelitian ini menggunakan Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kolorektal tahun 2018, *Drug Information Handbook 17th Edition* 2009, *Medscape Drug Interaction Checker Online*, *Drugs.com* and *Stockley's Drug Interaction 8th Edition*. Hasil penelitian didapatkan sampel sebanyak kanker kolon 23 pasien dengan 103 kasus dan kanker rektal 24 pasien dengan 97 kasus yang masuk kriteria inklusi. Kasus DRPs yang terjadi pada penelitian terdiri dari pada kanker kolon kategori dosis terlalu rendah 31 kasus (30,09%) dan dosis terlalu tinggi 1 kasus (1%), kontraindikasi 8 kasus (7,76%) dan interaksi obat 63 kasus (61,15%). Kanker rektal kategori dosis terlalu rendah 28 kasus (28,87%) dan dosis terlalu tinggi 1 kasus (1,03%), kontraindikasi 7 kasus (7,22%) dan interaksi obat 61 kasus (62,88%).

Kata Kunci: kanker kolorektal, DRPs, pemilihan dosis, kontraindikasi, interaksi.

Abstract

Colorectal cancer is a malignancy that occurs in the colon or rectum and most often occurs third in the world. Drug Related Problems (DRPs) are drug-related problems that can interfere with the desired therapeutic effects and affect the safety and effectiveness of these therapies. Many chemotherapy regimens that patient receive can lead to occurrence of DRPs, therefore evaluation of DRPs is one of important thing for this study. The purpose of this study was to determine the incidence of DRPs in the selection of doses, contraindications and drug interactions in colorectal cancer chemotherapy at the inpatient care Dr. Moewardi in 2018. This study was non-experimental with retrospective data collection using patient medical record data and analyzed descriptively, using inclusion criteria, namely patients diagnosed with colon or rectal cancer, having identity patient and complete drug data, having SGOT, SGPT and SCr laboratory data. The guideline of this study is Panduan Nasional Pelayanan Kanker (PNPK) Colorectal Cancer in 2018, *Drug Information Handbook 17th Edition* 2009, *Medscape Drug Interaction Checker Online*, *Drugs.com* and *Stockley's Drug Interaction 8th Edition*. The results of the study showed that as many as 23 patients with 109 cases of colon cancer and rectal cancer 24 patients with 97 cases were included in the inclusion criteria. These cases consisting of

colon cancer in 31 cases of drug dose too low (30.40%) and 1 case of dose too high (1%), 8 cases of contraindications (7.74%) and 63 cases of drug interactions (61.76%). Rectal cancer in 28 cases of drug dose too low (28.87%) and drug dose too high 1 case (1,03%), 7 cases of contraindications (7.22%) and 61 cases of drug interactions (62.88%).

Keywords: colorectal cancer, DRPs, dose selection, contraindicate, interaction.

1. PENDAHULUAN

Menurut data *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018 kanker kolorektal merupakan salah satu penyakit terbesar nomor 3 di dunia dan kejadian kasus baru serta angka kematian yang disebabkan penyakit ini banyak terjadi di Asia. Di Indonesia paling banyak terjadi pada laki-laki yaitu 19.113 (11,9%) sedangkan angka kejadian kasus baru pada kanker kolorektal sebesar 30.017 (8,6%) dan angka kematian yang disebabkan penyakit ini adalah 15.245 (4,92%). Kanker kolorektal merupakan pertumbuhan sel tidak normal yang terjadi pada usus besar atau rektum, awal mula terjadinya kanker yaitu tumbuhnya polip secara perlahan pada lapisan kolon atau rektum (American Cancer Society, 2017). Pengobatan penyakit ini dapat menggunakan kemoterapi untuk kanker kolorektal beresiko tinggi atau stadium lanjut yang dapat meningkatkan kualitas hidup penderita kanker tersebut (Monson *et al.*, 2013).

Drug Related Problems adalah permasalahan yang melibatkan terapi obat yang berpotensi mengganggu hasil terapi pengobatan yang diinginkan dan berhubungan dengan efektivitas serta keamanan suatu obat terhadap pasien. *Drug Related Problems* dibagi menjadi beberapa kategori yaitu pemilihan obat, pemilihan bentuk sediaan obat, pemilihan dosis, durasi terapi, proses penggunaan, ketersediaan obat, berkaitan dengan perilaku pasien dan kategori lain-lain (PCNE, 2017). Banyaknya regimen obat dan timbulnya toksisitas yang tinggi pada kemoterapi dapat meningkatkan resiko timbulnya masalah terkait obat sehingga memperkuat munculnya *Drug Related Problems* (DRPs) selain itu DRPs yang sering terjadi adalah terkait permasalahan dosis, pemilihan obat dan interaksi obat (Sisay *et al.*, 2015). Pasien yang dirawat intensif di rumah sakit seringkali mengalami *Drug Related Problems* yang dapat menimbulkan efek memburuknya kondisi pasien sehingga diperlukan perhatian dari farmasis untuk mengurangi resiko tersebut (Eichenberger, 2010). *Drug Related Problems* dapat menimbulkan penurunan kualitas hidup, morbiditas dan mortalitas pada pasien sehingga apoteker diperlukan untuk mengidentifikasi dan mencegah masalah terkait obat (Viktil and Blix, 2007). Peran apoteker penting dalam mengidentifikasi *Drug Related Problems* untuk mengetahui obat yang aman dan efektif dengan menganalisis regimen obat yang digunakan (Greeshma *et al.*, 2018).

Penelitian tentang DRPs pada kanker kolorektal masih terbatas, menurut penelitian Bistar (2019) *Drug Related Problems* pada kanker kolon yang paling sering terjadi yaitu potensi interaksi obat (51,56%) dan dosis terlalu tinggi (15,56%). Berpengaruhnya *Drug Related Problems* terhadap efek pengobatan yang dijalani oleh pasien maka penelitian tentang *Drug Related Problems* kategori pemilihan dosis, kontraindikasi dan interaksi obat yang terjadi pada kemoterapi kanker kolorektal di RSUD Dr. Moewardi perlu dilakukan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan dari penggunaan obat tersebut.

2. METODE

Penelitian yang dilakukan bersifat non-eksperimental dengan pengambilan data dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada pasien kemoterapi penyakit kanker kolorektal secara retrospektif yang menggunakan data rekam medik pasien dan hasil dari penelitian dianalisis menggunakan metode diskriptif.

2.1 Alat

Panduan yang digunakan untuk evaluasi pada penelitian ini yaitu Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) kanker kolorektal tahun 2018 untuk kategori pemilihan dosis, *Drug Information Handbook 17th Edition* 2009 untuk kontraindikasi obat dan *Medscape* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), *Drugs.com* (<https://www.drugs.com/drug-interaction.html>) serta *Stockley's Drug Interaction 8th Edition* untuk interaksi obat.

2.2 Bahan

Bahan penelitian ini adalah data rekam medik dari pasien yang terkena penyakit kanker kolon atau kanker rektal dan mendapatkan kemoterapi di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2018.

2.3 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosa kanker kolon atau kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2018. Perhitungan minimal sampel memakai rumus slovin dengan tingkat kepercayaan 95%.

$$n = \frac{N}{N(e)^2 + 1} \quad (1)$$

Keterangan:

n= Jumlah sampel pasien kanker kolorektal

N= Jumlah populasi pasien kanker kolorektal

e= Tingkat kesalahan (0,05)

Menurut data penelitian terdapat sebanyak 24 populasi kanker kolon dan 25 populasi kanker rektal, sehingga jumlah sampel yang akan diambil menurut rumus slovin yaitu:

- a) Kanker kolon

$$n = \frac{24}{24(0,05)^2 + 1} = 22,64 \sim 23$$

Maka sampel yang diambil adalah 23 sampel dari 24 populasi

- b) Kanker rektal

$$n = \frac{25}{25(0,05)^2 + 1} = 23,52 \sim 24$$

Maka sampel yang diambil adalah 24 sampel dari 25 populasi

Sampel penelitian ini menggunakan kriteria inklusi, yaitu:

- Pasien dengan diagnosa kanker kolon atau kanker rektal yang mendapatkan kemoterapi dan rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2018.
- Mempunyai data rekam medik yang terdiri dari identitas pasien (nama, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan usia pasien), diagnosa dan karakteristik obat (nama obat, dosis obat, rute pemberian, frekuensi obat dan siklus pemberian pada obat kemoterapi).
- Mempunyai data pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui fungsi hati dan ginjal seperti *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *serum creatinine* (SCr).

2.4 Definisi Operasional

- Drug Related Problems* (DRPs) merupakan kejadian yang melibatkan terapi obat yang berpotensi mengganggu hasil pengobatan yang diinginkan. Kategori DRP yang dievaluasi pada penelitian ini adalah kategori pemilihan dosis, kontraindikasi dan interaksi obat.
- Kategori pemilihan dosis terkait dengan dosis yang diberikan meliputi dosis terlalu rendah dan dosis terlalu tinggi dari dosis obat kemoterapi yang dianjurkan. Evaluasi kategori ini dihitung tiap regimen obat yang diberikan kepada pasien dan digunakan panduan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) kanker kolorektal tahun 2018 serta dihitung dengan rumus untuk pemberian dosis kemoterapi, yaitu:

Rumus *Body Surface Area* (BSA) Mostellar

$$BSA = \sqrt{\frac{Tinggi\ Badan\ (cm) \times Berat\ Badan\ (kg)}{3600}} \quad (2)$$

- Kategori obat kontraindikasi adalah pasien mendapatkan obat dan memiliki kontraindikasi terhadap kondisi pasien. Evaluasi kategori ini dihitung tiap regimen obat yang diberikan kepada pasien dan digunakan pedoman *Drug Information Handbook 17th Edition* 2009.

- d) Kategori interaksi obat adalah terjadi interaksi antara obat kemoterapi dengan obat *non-kemoterapi* atau antar obat kemoterapi yang diterima pasien. Evaluasi kategori ini dihitung tiap kasus interaksi obat yang terjadi pada pasien dan digunakan pedoman *Medscape Drug Interaction Checker Online* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), *Drugs.com* (<https://www.drugs.com/drug-interaction.html>) dan *Stockley's Drug Interaction 8th Edition*.

2.5 Metode Analisis Data

Metode analisis data yang digunakan yaitu menganalisis secara deskriptif dengan menggunakan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) kanker kolorektal tahun 2018, *Drug Information Handbook 17th Edition* 2009 dan *Medscape* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), *Drugs.com* (<https://www.drugs.com/drug-interaction.html>) serta *Stockley's Drug Interaction 8th Edition*. Analisis data yang telah dievaluasi dihitung berdasarkan kasus tiap siklus yang dijalani pasien dengan menggunakan panduan tersebut kemudian dihitung persentase menggunakan rumus berikut:

- a) Kategori dosis terlalu rendah atau tinggi

$$= \frac{\text{Kejadian kategori dosis terlalu rendah atau tinggi}}{\text{Total kasus DRPs yang terjadi pada penelitian}} \times 100\% \quad (3)$$

- b) Kontraindikasi obat = $\frac{\text{Kejadian kontraindikasi Obat}}{\text{Total kasus DRPs yang terjadi pada penelitian}} \times 100\% \quad (4)$

- c) Interaksi obat = $\frac{\text{Kejadian obat yang mengalami interaksi}}{\text{Total kasus DRPs yang terjadi pada penelitian}} \times 100\% \quad (5)$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini pasien penderita kanker kolorektal di RSUD Dr. Moewardi tahun 2018 dibagi menjadi dua diagnosa yaitu kanker kolon dan kanker rektal. Hasil penelitian ini didapatkan 23 pasien kanker kolon dan 24 pasien rektal yang mana sesuai dengan perhitungan minimal sampel dan memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang terdiagnosa kanker kolon atau kanker rektal serta menjalani kemoterapi dan rawat inap di RSUD Dr. Moewardi, memiliki data pasien dan obat yang lengkap serta memiliki data laboratorium SGOT, SGPT dan SCr. Terdapat 103 kasus pada kanker kolon dan 97 kasus pada kanker rektal yang mengalami DRPs tiap siklus yang dijalani pasien.

3.1 Karakteristik Pasien

3.1.1 Karakteristik Berdasarkan Usia

Berdasarkan hasil penelitian tabel 1 menunjukkan karakteristik usia pada pasien kanker kolon maupun rektal di RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Tabel 1. Karakteristik berdasarkan usia pasien kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Usia	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
26-35	2	8,69%	1	4,16%
36-45	0	0%	2	8,34%
46-55	7	30,44%	6	25%
56-65	11	47,82%	13	54,16%
>65	3	13,05%	2	8,34%

Dari tabel 1 menunjukkan kanker kolon maupun kanker rektal terjadi peningkatan pada usia rentang 56-65 tahun sebanyak 11 pasien (47,82%) dan 13 pasien (54,16%), kemudian diikuti usia 46-55 tahun sebanyak 7 pasien kolon (30,44%) dan 6 pasien rektal (25%) serta paling sedikit ditemukan pada usia 26-35 tahun yaitu 1 pasien rektal (4,16%). Menurut Khosama (2015) usia merupakan salah faktor resiko penderita kanker kolorektal dan kasus penderita penyakit ini meningkat secara signifikan pada usia lebih dari 50 tahun ke atas. Faktor resiko umur pada kanker kolon atau rektal belum diketahui penyebabnya secara pasti tetapi ada kemungkinan berkaitan dengan faktor obesitas dan diet yang juga mempengaruhi faktor resiko umur dari kanker tersebut (Dipiro, 2015).

3.1.2 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Karakteristik berdasarkan jenis kelamin yang terjadi pada kanker kolon dan kanker rektal di RSUD Dr. Moewardi tahun 2018 tercantum pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik berdasarkan jenis kelamin pasien kanker kolon dan rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
Laki-laki	13	56,53%	10	41,6%
Perempuan	10	43,47%	14	58,4%

Karakteristik berdasarkan jenis kelamin yang tercantum pada tabel 2 menunjukkan bahwa kanker kolon paling banyak diderita pada laki-laki yaitu 13 (56,53%) sedangkan pada kanker rektal terjadi pada perempuan 14 (58,4%). Pada kanker kolon lebih banyak terjadi pada laki-laki hal ini berhubungan dengan peningkatan estradiol yang menghambat sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan menyebabkan menurunnya sekresi testosteron sehingga kadar testosteron yang menurun akan mengakibatkan meningkatnya resiko berkembangnya kanker kolorektal (Lin *et al.*, 2013). Faktor resiko yang menyebabkan wanita dapat terkena kanker kolorektal yaitu pemakaian aspirin dan NSAID, penggunaan terapi penggantian hormon dan paparan estrogen saat menopause (Freedman *et al.*, 2011). Kanker rektal banyak terjadi pada perempuan dikarenakan keadaan perempuan memiliki resiko lebih tinggi mengalami kanker kolorektal pada sisi kanan dibandingkan dengan laki-laki. Sel

kanker kolorektal yang tumbuh pada sisi bagian kanan sering terjadi pada stadium lanjut dan pertumbuhan kanker pada sisi ini lebih cepat serta perempuan memiliki bentuk transversal kolorektal lebih panjang sehingga dapat mengurangi sensitivitas kolonoskopi yang digunakan untuk tes skrining kanker kolorektal (Kim *et al.*, 2015).

3.1.3 Karakteristik Berdasarkan Stadium Kanker

Tabel 3. Karakteristik berdasarkan stadium dan metastasis pada kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Stadium Kanker	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
I	0	0%	3	12,5%
II	2	8,69%	1	4,16%
IIB	2	8,69%	0	0%
IIC	0	0%	0	0%
IIIA	0	0%	0	0%
IIIB	1	4,35%	0	0%
IIIC	1	4,35%	0	0%
IVA	1	4,35%	0	0%
IVB	0	0%	0	0%
<i>Ca Colon/Rectal</i>	16	69,57%	18	75%
Metastasis Kanker				
Metastasis <i>bone</i>	3	13,04%	2	8,33%
Metastasis <i>hepar</i>	4	17,39%	2	8,33%
Metastasis <i>pulmo</i>	5	21,73%	1	4,16%

Stadium kanker diklasifikasikan berdasarkan kedalaman invasi lokal (T), kelenjar getah bening (N) dan metastasis (M) yang dipakai untuk dasar terapi yang akan digunakan (Kolligs, 2016). Tujuan klasifikasi stadium kanker untuk penyembuhan penyakit dan menentukan terapi yang tepat untuk pasien, terapi dapat dilanjutkan apabila stadium kanker telah diketahui akan tetapi terkadang banyak dari data pasien tidak mencantumkan stadium kanker (Brierley *et al.*, 2013). Hasil penelitian berdasarkan karakteristik pasien stadium kanker yang tercantum pada tabel 3 banyak dari data rekam medik yang hanya mencantumkan diagnosa utama yaitu kanker kolon sebesar 16 pasien (69,57%) dan kanker rektum sebesar 18 pasien (75%). Penyebaran/metastasis kanker merupakan gambaran tersebarnya sel kanker dari tumor primer ke sel jaringan sekitarnya atau organ yang jauh dari sel tumor primer (Blumenthal, 2013). Menurut Vatandoust (2015) metastasis yang terjadi pada kanker kolorektal yaitu metastase hepar, paru, tulang, otak dan proteneum, akan tetapi pada data rekam medik yang didapat di RSUD dr. Moewardi tahun 2018 metastasis yang terjadi pada pasien yaitu hepar, tulang dan paru. Dari tabel 3 didapatkan metastasis yang paling banyak terjadi pada kanker colon yaitu metastasis pulmo sebanyak 5 pasien (21,73%) dan pada kanker rektal terjadi pada tulang dan hepar masing-masing sebanyak 2 pasien (8,33%).

3.1.4 Karakteristik Berdasarkan Penyakit Penyerta

Timbulnya penyakit penyerta lain dapat terjadi karena riwayat pasien itu sendiri atau efek dari penggunaan terapi sistemik, karakteristik ini diambil berdasarkan diagnosis sekunder yang tercantum pada data rekam medik pasien. Diketahui pada tabel 4 penyakit penyerta terbanyak yang terjadi pada kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018 yaitu anemia, leukositosis dan trombositopenia.

Tabel 4. Karakteristik berdasarkan penyakit penyerta pada kanker kolon dan kanker rektum di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Penyakit Penyerta/Diagnosis Sekunder	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
Anemia	6	26,08%	11	45,83%
Hipoalbumin	2	8,69%	2	8,33%
Hipokalemi	1	4,35%	1	4,16%
Leukositosis	1	4,35%	0	0%
Hematuria	0	0%	1	4,16%
Trombositopenia	0	0%	1	4,16%

Menurut Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kanker Kolorektal tahun 2018, penggunaan obat kemoterapi 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan dan oxaliplatin menimbulkan efek samping salah satunya yaitu anemia, leukositosis dan trombositopenia. Anemia merupakan efek langsung yang terjadi pada keganasan menyebabkan perdarahan akut atau kronik yang disebabkan oleh reaksi antara sel kanker dengan sistem imun dan inflamasi (Kar and Utara, 2005). Gangguan elektrolit yaitu hipoalbumin, hipokalemi dan hiponatremi merupakan penyakit penyerta lain yang dialami pasien kanker kolon dan kanker rektal sebanyak 2 pasien (8,69%) dan 1 pasien (4,16%). Timbulnya gangguan elektrolit seperti hiponatremi, hipoalbumin, hipokalemi, hiperkalemi, hiperfosfatemia dan hiperkalsemia dapat terjadi pada penderita keganasan atau kanker hal ini berkaitan dengan kondisi pasien dan adanya sindrom paraneoplastik yang terkait dengan penggunaan regimen kemoterapi (Rosner and Dalkin, 2014). Trombositopenia berdasarkan tabel 4 hanya terdapat pada kanker rektal sebanyak 1 pasien (4,16%) hal ini diakibatkan dari pengaruh kemoterapi tetapi tingkat keparahan ini timbul 4-6 hari setelah pemberian kemoterapi (Kuter, 2015).

3.2 Karakteristik Obat

3.2.1 Kategori Regimen Kemoterapi

Terapi penggunaan obat kanker dapat bertujuan untuk terapi ajuvan maupun paliatif. Penggunaan obat kemoterapi diberikan ketika sudah memasuki stadium II atau III (Kim, 2015). Obat kemoterapi yang paling sering digunakan pada penderita kanker kolorektal yaitu 5-fluorouracil, capecitabine,

oxaliplatin dan irinotecan (Fedewa *et al.*, 2017). Penggunaan 5-fluorouracil banyak digunakan pada berbagai macam kanker terutama pada kanker kolorektal dan diberikan dalam bentuk kombinasi dengan regimen lainnya seperti oxaliplatin dan irinotecan yang lebih efektif tetapi toksisitasnya akan meningkat (Pardini *et al.*, 2011). Kategori regimen kemoterapi pada kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018 tercantum pada tabel 5.

Tabel 5. Kategori regimen kemoterapi pada kanker kolon dan kanker rektum di instalasi rawat inap Dr. Moewardi tahun 2018

Regimen Kemoterapi	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
<i>Roswell Park</i>	4	17,39%	5	20,84%
mFOLFOX	6	26,08%	8	33,34%
CapeOX	1	4,35%	0	0%
FOFIRI	2	8,69%	1	4,16%
Regimen Kemoterapi + Targeted Therapy				
mFOLFOX + Bevacizumab	7	30,45%	8	33,34%
mFOLFOX + Cetuximab	0	0%	1	4,16%
FOFIRI + Bevacizumab	3	13,04%	0	0%
Targeted Therapy				
Cetuximab	0	0%	1	4,16%

Pilihan pertama regimen yang disarankan untuk tatalaksana kanker kolorektal yaitu 5-fluorouracil yang dikombinasikan dengan leucovorin, apabila terapi tersebut kurang maksimal ditambahkan dengan oxaliplatin (mFOLFOX) atau irinotecan (FOFIRI) (Malka *et al.*, 2017). Kombinasi regimen leucovorin, 5-fluorouracil dan oxaliplatin dapat meningkatkan kualitas hidup pasien serta penggunaan irinotecan disarankan untuk kanker kolorektal yang telah mengalami metastasis (Chandran *et al.*, 2017). Regimen kemoterapi yang paling banyak ditemukan pada pasien kanker kolon atau kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi banyak menggunakan regimen kemoterapi mFOLFOX yaitu kanker kolon 6 pasien (26,08%) dan kanker rektal 8 pasien (33,34%). Kemoterapi tidak hanya menyerang sel-sel kanker tetapi menyerang sel normal lainnya. Munculnya *targeted therapy* merupakan perkembangan obat baru yang menargetkan *signaling pathways* yang mengontrol pembelahan sel dan tumor angiogenesis serta *targeted therapy* yang dikombinasi dengan regimen kemoterapi terbukti meningkatkan harapan hidup pada pasien kanker kolorektal (Kumar *et al.*, 2013). Kombinasi *targeted therapy* bevacizumab + regimen mFOLFOX banyak digunakan sebesar 7 pasien (30,45%) kanker kolon dan 8 pasien (33,34%) kanker rektal. Kombinasi regimen lain yang digunakan terdapat FOFIRI dengan bevacizumab sebanyak 3 pasien (13,04%) kanker kolon selain itu pada kanker rektal terdapat penggunaan mFOLFOX dengan

cetuximab sebanyak 1 pasien (4,16%) serta penggunaan *targeted therapy* tunggal sebanyak 1 pasien (4,16%).

3.2.2 Kategori Obat *Non Kanker*

Tabel 6. Kategori obat non kanker pada pasien kemoterapi kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
Antagonis Reseptor-H2	Ranitidin	13	56,52%	11	45,83%
Antagonis 5-HT3	Ondansetron	9	39,13%	10	41,66%
Kortikosteroid	Dexametason	8	34,78%	7	29,16%
	Metilprednisolon	1	4,34%	0	0%
Larutan Elektrolit	NaCl 0.9%	4	17,39%	5	20,83%
	Ringer laktat (RL)	4	17,39%	5	20,83%
	Vip albumin	1	4,34%	0	0%
	Aminofluid	3	13,04%	1	4,16%
Domperidon	Domperidon	1	4,34%	1	4,16%
Kelator Senyawa Komplek	Sucralfat	2	8,69%	2	8,33%
<i>Proton Pump Inhibitor</i>	Omeprazol	2	8,69%	5	20,83%
Analgesik Non-Opioid	Paracetamol	1	4,34%	3	12,5%
	Asam mefenamat	1	4,34%	1	4,16%
	Ketorolac	4	15%	4	16,6%
	Metamizol	7	30,43%	3	12,5%
	Kombinasi metampiron dan diazepam	1	4,34%	0	0%
Analgesik Opioid	Petidin	0	0%	1	4,16%
	Morfin sulfat (MST)	3	13,04%	3	12,5%
Antibiotik	Ampicillin	1	4,34%	1	4,16%
	Amoxicillin	0	0%	1	4,16%

Tabel 6. Lanjutan

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Pasien Kanker Kolon	Persentase (N=23)	Jumlah Pasien Kanker Rektal	Persentase (N=24)
Antibiotik	Ciprofloxacin	0	0%	1	4,16%
	Gentamicin	0	0%	1	4,16%
Antiamuba	Metronidazole	0	0%	1	4,16%
Suplemen	CaCO ₃	1	4,34%	0	0%
	Kalsium glukonat	1	4,34%	2	8,33%
	Curcuma	0	0%	1	4,16%
	Potasium klorida	2	8,69%	1	4,16%
Vitamin	Vitamin b-complex	2	8,69%	2	8,33%
	Vitamin k	1	4,34%	1	4,16%
Antifibrinolitik	Asam tranexamat	1	4,34%	1	4,16%
Bifosfonat	Asam zelodronat	1	4,34%		
Diuretik	Furosemid	1	4,34%	1	4,16%
Laksatif	Bisacodyl	1	4,34%	1	4,16%

Obat-obat kemoterapi merupakan penginduksi mual dan muntah pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi, efek samping dari kemoterapi ini sangat berpengaruh pada kondisi pasien terutama tingkat kepatuhan pasien menjalani kemoterapi dan kualitas hidup pasien kanker (Perwitasari *et al.*, 2011). Golongan obat antagonis reseptor 5-Hidroxytryptamin 3 (5-HT₃) yaitu salah satunya ondansetron dan dikombinasikan dengan golongan steroid yaitu deksametason lebih disarankan untuk menangani mual muntah karena kemoterapi (Suzuki *et al.*, 2017). Vitamin pada pasien kemoterapi berfungsi untuk suplemen dan berguna mengurangi gejala yang ditimbulkan dari kemoterapi yang diberikan (Aoshima *et al.*, 2018).

3.3 Drug Related Problems

Drug Related Problems (DRPs) merupakan kejadian yang terkait dengan terapi obat dan dapat berpotensi mengganggu hasil pengobatan yang diinginkan. Kategori DRPs yang digunakan pada penelitian ini adalah pemilihan dosis terkait dengan dosis yang diberikan meliputi dosis terlalu rendah dan terlalu tinggi, kontraindikasi dan interaksi antara obat kemoterapi dan obat *non-kemoterapi*.

3.3.1 Kategori Pemilihan Dosis

Kategori pemilihan dosis pada penelitian ini meliputi dosis terlalu rendah atau terlalu tinggi dan dibandingkan antara dosis yang diterima pasien dengan dosis yang tercantum pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kanker kolorektal tahun 2018. Menurut kriteria *European Medicines Agency* (EMA) untuk produk obat dengan indeks jendela terapeutik yang sempit digunakan

interval 90-111,11% termasuk pada *Area Under Curva* (AUC) dan konsentrasi obat dalam darah (Cmax) sehingga kriteria ini digunakan untuk menentukan tinggi maupun rendah variabilitas obat. Dosis menurut panduan yang digunakan dikali dengan interval 90-111,11% dan dikali dengan BSA tiap pasien.

Tabel 7. Kategori dosis terlalu rendah dan terlalu tinggi pada kemoterapi kanker kolon di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Regimen Kemoterapi	Nama Obat	Dosis (mg)		No Kasus	Jumlah	
		Pemberian	Menurut Panduan*		Dosis Terlalu Rendah	Dosis Terlalu Tinggi
Roswellpark	5-Fluorouracil (500 mg/m ²)	476	679,5-838,8	4a, 4b, 4c	6	-
		550	612-755,5	13		
		500	769,5-949,99	21		
		612	679,5-838,8	22		
	Leucovorin (500 mg/m ²)	476	679,5-838,8	4a, 4b, 4c	6	-
		550	612-755,5	13		
		500	769,5-949,99	21		
		612	679,5-838,8	22		
mFOLFOX	Oxaliplatin (85 mg/m ²)	150	110,9-136,8	5	-	1
		349,8	673,2- 31,1	1	2	-
	Leucovorin (400 mg/m ²)	500	522-644,43	5	1	-
		500	522-644,43	5		
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	500	522-644,43	5	3	-
		1049,4	2019,6-2493,3	1		
FOFIRI	5-Fluorouracil (1200 mg/m ²)	933	1609,2-1986,6	3a, 3b	-	-
		-	-	-		
	Irinotecan (180 mg/m ²)	312	561,6-693,3	14	1	-
		-	-	-	-	-
	Leucovorin (400 mg/m ²)	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-
mFOLFOX + Bevacizumab	Oxaliplatin (85 mg/m ²)	110	126,9-156,7	7	1	-
		520	597,6-737,7	7	2	-
	Leucovorin (400 mg/m ²)	281,6	507,6-626,6	9	1	-
		520	597,6-737,7	7		
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-
	5-Fluorouracil (1200 mg/m ²)	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-
	Bevacizumab (5 mg/KgBB)	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-

Tabel 7. Lanjutan

Regimen Kemoterapi	Nama Obat	Dosis (mg)		No Kasus	Jumlah	
		Pemberian	Menurut Panduan*		Dosis Terlalu Rendah	Dosis Terlalu Tinggi
FOFIRI + Bevacizumab	Irinotecan (130 mg/m ²)	200	204,1-251,9	6a, 6b	2	-
	Leucovorin (400 mg/m ²)	200	453,6-559,9	6a, 6b	2	-
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	-	-	-	-	-
	5-Fluorouracil (1200 mg/m ²)	699,6	1252,8-1546,6	2a, 2b	4	-
		660	1360,8-1679,9	6a, 6b		
	Bevacizumab (5 mg/KgBB)	-	-	-	-	-
Jumlah					31	1
Persentase (n=109)					28,4%	1%

Ket: *PNPK: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal 2018

a, b dan c pemberian pada siklus berbeda

n=109 total obat kemoterapi yang terdapat pada penelitian

Berdasarkan tabel 7 yang tercantum diatas dari total 109 obat regimen kemoterapi yang digunakan pada kanker kolon terjadi 31 kasus (28,4%) dosis terlalu rendah yang diberikan sedangkan untuk kasus dosis terlalu tinggi terjadi pada kanker kolon sebanyak 1 kasus (1%). Terjadi ketidakefektifan pada dosis terlalu rendah terkait dengan masalah kesehatan dan biaya terapi yang dikeluarkan pasien serta tidak didapatkannya manfaat terapi yang diinginkan (Cipolle *et al.*, 1998). Pemberian dosis terlalu rendah memiliki keuntungan yaitu rendahnya toksisitas yang ditimbulkan dari regimen kemoterapi yang digunakan (Xie *et al.*, 2017). Dosis terlalu tinggi dapat meningkatkan toksisitas tetapi pemberian ini tidak meningkatkan efek anti kanker dari penggunaan regimen obat tersebut, sedangkan pemberian dosis terlalu rendah dapat mengurangi efek anti kanker yang ditimbulkan dari obat tersebut (Gurney, 2002). Kejadian kasus dosis terlalu rendah dan terlalu tinggi pada kemoterapi kanker rektal tercantum pada tabel 8. Total 94 obat kemoterapi yang digunakan terdapat dosis terlalu rendah terjadi sebanyak 28 kasus (29,78%) dan dosis terlalu tinggi terjadi sebanyak 1 kasus (1,06%).

Tabel 8. Kategori dosis terlalu rendah dan terlalu tinggi pada kemoterapi kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Regimen Kemoterapi	Nama Obat	Dosis (mg)		No Kasus	Jumlah	
		Pemberian	Menurut Panduan*		Dosis Terlalu Rendah	Dosis Terlalu Tinggi
Roswellpark	5-Fluorouracil (500 mg/m ²)	600	715,5-883,3	2	5	1
		1000	684-844,4	12		

Tabel 8. Lanjutan

Regimen Kemoterapi	Nama Obat	Dosis (mg)		No Kasus	Jumlah	
		Pemberian	Menurut Panduan*		Dosis Terlalu Rendah	Dosis Terlalu Tinggi
<i>Roswellpark</i>	5-Fluorouracil (500 mg/m ²)	628	711-877,7	16		
		500	558-688,8	17		
		547	625,5-772,2	18a, 18b		
	Leucovorin (500 mg/m ²)	600	715,5-883,3	2	6	-
		500	684-844,4	12		
		628	711-877,7	16		
		100	558-688,8	17		
mFOLFOX	Oxaliplatin (85 mg/m ²)	547	625,5-772,2	18a, 18b		
		100	116,28-143,4	15	1	-
	Leucovorin (400 mg/m ²)	320	572,4-706,6	1	2	-
		100	547,2-675,5	15		
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	500	547,2-675,5	15	1	-
mFOLFOX + Bevacizumab	5-Fluorouracil (1200 mg/m ²)	-	-	-	-	-
		90	118,5-146,3	10	3	-
		100	133,8-165,2	14		
	Leucovorin (400 mg/m ²)	100	117,1-144,43	23		
		300	522-644,4	7	4	-
		220	558-688,8	10		
		220	630-777,7	14		
	5-Fluorouracil (400 mg/m ²)	100	550,8-679,9	23		
		440	558-688,8	10	2	-
	5-Fluorouracil (1200 mg/m ²)	440	630-777,7	14		
		900	1566-1933,3	7	4	-
	Bevacizumab (5 mg/KgBB)	660	1674-2066,6	10		
		600	1890-2333,3	14		
		500	550,8-679,9	23		
	Jumlah				28	1
	Persentase (n=94)				29,78%	1,06%

Ket: a, b dan c pemberian pada siklus berbeda

PNPK: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal 2018

n=94 total obat kemoterapi yang terdapat pada penelitian

3.3.2 Kontraindikasi

Tabel 9. Kategori kontraindikasi pada kemoterapi kanker kolon atau kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Nama Obat	Kontraindikasi	No. Kasus		Jumlah	
		Kanker Kolon	Kanker Rektal	Kanker Kolon (n= 32)	Kanker Rektal (n=28)
Leucovorin	Anemia	9a dan 9b, 13, 14, 17, 20a dan 20b, 21	2, 9, 17, 18, 19, 21, 23	8	7
		Persentase		25%	25%

Ket: a, b dan c pemberian pada siklus berbeda

n=32 total siklus kemoterapi yang terdapat pada penelitian

n=28 total siklus kemoterapi yang terdapat pada penelitian

Menurut *Drug Information Handbook* (DIH) edisi 17 tahun 2009, leucovorin memiliki kontraindikasi pada penderita anemia megaloblastik atau defisiensi vitamin B12. Kontraindikasi pada penelitian ini dilihat dari diagnosis sekunder yang tercantum pada data rekam medik pasien pada tanggal masuk rawat inap, selain itu tidak diperolehnya data laboratorium penunjang yang berkaitan dengan anemia megaloblastik atau defisien vitamin B12 sehingga peneliti menganggap anemia yang diderita merupakan anemia megaloblastik. Terdapat 32 total siklus yang terjadi pada pasien kanker kolon dan 28 total siklus yang terjadi pada pasien kanker rektal. Kejadian kontraindikasi pada penelitian ini tercantum pada tabel 9 pada kanker kolon terjadi sebanyak 8 kasus (25%) dan kanker rektal 7 kasus (25%). Menurut penelitian Ogata (2010) menyatakan bahwa anemia yang terjadi pada kanker dapat disebabkan karena penggunaan obat kemoterapi atau pengaruh dari metastasis yang telah berkembang pada pasien kanker tetapi pada penelitian ini tidak diketahui apa yang menyebabkan anemia pada kasus tersebut.

3.3.3 Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan kejadian antara dua atau lebih obat yang diberikan bersama atau berdekatan sehingga dapat menimbulkan efek yang merugikan atau menguntungkan bagi pasien (Kokowaro, 2001). Banyaknya obat yang diberikan untuk pasien dengan usia lebih dari 60 tahun dan memiliki penyakit kardiovaskuler merupakan faktor terjadinya interaksi obat (Farooqui *et al.*, 2018). Berdasarkan tabel 10 dan tabel 11 tingkat keparahan interaksi yang paling sering terjadi pada kanker kolon maupun rektal adalah *major*, *moderate*, *minor* dan tidak diketahui.

Tabel 10. Kategori kejadian interaksi berdasarkan tingkat keparahan pada kanker kolon di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Tingkat Keparahan	Obat A	Obat B	No. Kasus	Jumlah	Persentase (n=63)
<i>Major</i>	Leucovorin	5-Fluorouracil	1, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 5a, 5b, 5c, 7, 8, 9, 10, 11a, 11b, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19a, 19b, 20a, 20b, 21, 22, 23	30	47,62%
<i>Moderate</i>	Oxaliplatin	5-Fluorouracil	1, 3a, 3b, 5, 7, 9, 11a, 11b, 15, 16, 17, 18, 19a, 19b, 20a, 20b, 23	17	26,98%
	Dexametason	Irinotecan	8	1	1,58%
	Ondansetron	Oxaliplatin	1, 11, 17	3	4,77%
	Furosemid	Morfin Sulfat	23	1	1,58%
<i>Minor</i>	Ranitidin	Ketorolac	20	1	1,58%
Tidak diketahui	Irinotecan	Bevacizumab	2a, 2b, 6	3	4,77%
	Dexametason	Ondansetron	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12	7	11,12%

Ket: a, b dan c pemberian pada siklus berbeda

n=63 total kejadian interaksi obat kanker kolon pada penelitian

Tingkat keparahan *major* terjadi pada interaksi leucovorin dengan 5-fluorouracil yang merupakan akibat dari 5-fluorouracil menginduksi antikanker dengan menghambat pembentukan sintase timidilat dan mengurangi folat, sehingga leucovorin dianjurkan diberikan 1 jam terlebih dahulu sebelum 5-fluorouracil (McLeod, 1998). Pengawasan interaksi leucovorin dan 5-fluorouracil yaitu monitoring ketat efek toksisitas yang ditimbulkan dari 5-fluorouracil seperti neutropenia, trombositopenia dan diare parah serta hindari penggunaan konsumsi obat yang mengandung asam folat (Clippe *et al.*, 2003). Adanya mekanisme sinergisme antara interaksi oxaliplatin dan 5-fluorouracil, selain itu oxaliplatin juga dapat menghambat katabolisme dari 5-fluorouracil (Alcindor and Beauger, 2011). Pengawasan pada interaksi oxaliplatin dengan 5-fluorouracil yaitu dilakukan *adjustment dosing* pada 5-fluorouracil dengan dosis 750 – 3500 mg/m² per minggu (Baxter K, 2010). Dexametason merupakan penginduksi isoenzim CYP3A4 yang dapat menurunkan kadar plasma dan metabolit aktif dari irinotecan, pengawasan interaksi ini yaitu diperlukan monitoring terapi dan penyesuaian dosis irinotecan 25-50 mg/m² (Santos *et al.*, 2000). Oxaliplatin dan ondansetron merupakan obat yang dapat memperpanjang masa interval QT yang menyebabkan meningkatkan terjadinya aritmia ventrikel dan kematian mendadak, pengawasan interaksi ini dilakukan monitoring apabila pasien mengeluh pusing, irama jantung yang tidak teratur, sesak nafas dan pasien tidak sadarkan diri (Glassman and Bigger, 2001). Furosemid dan morfin sulfat yang diberikan bersamaan dapat memungkinkan timbulnya efek aditif pada tekanan darah dan ortostasis. Pengawasan interaksi

furosemide dengan morfin sulfat adalah monitoring terhadap pasien apabila mengalami hipotensi, sakit kepala ringan dan takikardi (Pacher and Kecskemeti, 2004).

Tingkat keparahan minor yang tercantum pada tabel 10 terdapat interaksi antara ranitidin dengan ketorolac dan furosemide dengan magnesium sulfat yang masing-masing terjadi 1 kasus (1.58%). Ranitidin akan mengubah disposisi ketorolac yang menyebabkan penurunan atau peningkatan konsentrasi plasma, menurunkan metabolisme, pH lambung dan menurunkan eliminasi sehingga diperlukan monitoring klinis terhadap penggunaan obat ini secara bersamaan, selain itu interaksi ini terjadi pada fase metabolisme (Scavone *et al.*, 1986). Terjadi peningkatan efek diare, kelelahan dan neutropenia sehingga diperlukan monitoring efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan irinotecan dan bevacizumab secara bersamaan (Xu. *et al.*, 2010). Pemberian bersama antara ondansetron dengan dexametason dapat mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4 di hati atau usus, perlu dilakukan monitoring terapi akan tetapi tidak perlu penyesuaian dosis pada ondansetron yang diberikan bersama dengan dexametason (Baxter K, 2010).

Tabel 11. Kategori kejadian interaksi berdasarkan tingkat keparahan pada kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Tingkat Keparahan	Obat A	Obat B	No. Kasus	Jumlah	Persentase (n=61)
<i>Major</i>	Leucovorin	5-Fluorouracil	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18a, 18b, 19a, 19b, 20, 21a, 21b, 22, 23	26	42,63%
<i>Moderate</i>			1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 19a, 19b, 20, 21a, 21b, 22, 23	19	31,14%
	Ondansetron	Oxaliplatin	6, 7, 9, 15	4	6,56%
	Oxaliplatin	Ciprofloxacin	14	1	1,64%
	Furosemid	Omeprazol	15	1	1,64%
<i>Minor</i>	Ranitidin	Paracetamol	15, 21	2	3,27%
	Metronidazole	Ondansetron	12	1	1,64%
	Ciprofloxacin	5-Fluorouracil	14	1	1,64%
Tidak diketahui	Dexametason	Ondansetron	3, 6, 7, 8, 12, 13,	6	9,84%

Ket: a, b dan c pemberian pada siklus berbeda

n=61 total kejadian interaksi obat kanker rektal pada penelitian

Penggunaan oxaliplatin dengan ciprofloxacin dapat menyebabkan efek aditif dan peningkatan resiko aritmia ventrikel karena kedua obat tersebut mampu memperpanjang interval QT sehingga diperlukan penanganan medis dan monitoring apabila pasien mengalami pusing, sakit kepala ringan, irama jantung tidak teratur, sesak nafas dan pingsan (Witchel *et al.*, 2003). Furosemid dengan omeprazol dapat menyebabkan timbulkan hipomagnesemia yang juga dapat

mengganggu sekresi hormon paratiroid, pemberian suplemen magnesium tidak efektif untuk mengatasi masalah ini akan tetapi perlunya penghentian sementara penggunaan omeprazol sampai kadar magnesium kembali normal (*Food Drug Administration*, 2011). Interaksi ranitidin dengan paracetamol hanya terjadi pada kanker rektal sebanyak 2 kasus (3,27%). Ranitidin tidak mengubah farmakokinetik dari paracetamol sampai batas relevan secara klinis serta ranitidin dapat mempengaruhi kadar glukoronil transferase paracetamol akan tetapi pengaruh ini tidak terlihat apabila diberikan selang satu jam terpisah (Baxter, 2008). Penggunaan metronidazole dengan ondansetron secara bersamaan dapat memperpanjang interval QT yang tidak dapat diprediksi akan tetapi dapat meningkatkan resiko sindrom QT bawaan, penyakit jantung dan gangguan elektrolit sehingga diperlukan penanganan medis dan pengawasan apabila pasien mengalami pusing, sakit kepala ringan, irama jantung tidak teratur, sesak nafas dan pingsan (Kounas *et al.*, 2005). Pemberian 5-fluorouracil dengan ciprofloxacin mengakibatkan menurunnya kadar ciprofloxacin oral oleh 5-fluorouracil dan terjadinya perubahan mukosa usus yang disebabkan oleh 5-fluorouracil sehingga tidak perlu dilakukan perubahan terapi pada penanganan interaksi tersebut (Johnson *et al.*, 1990).

Tabel 12. Interaksi obat berdasarkan mekanisme pada kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Mekanisme	Fase	Obat A	Obat B	Jumlah		Persentase	
				Kanker Kolon	Kanker Rektal	Kanker Kolon (n=63)	Kanker Rektal (n=61)
Farmakokinetik	Absorpsi	Ciprofloxacin	5-Fluorouracil	0	1	0%	1,64%
	Distribusi	Oxaliplatin	5-Fluorouracil	17	19	26,98%	31,14%
	Metabolisme	Dexametason	Ondansetron	7	6	11,12%	9,84%
		Ranitidin	Paracetamol	0	2	0%	3,27%
		Dexametason	Irinotecan	1	0	1,58%	0%
		Ranitidin	Ketorolac	1	0	1,58%	0%
Farmakodinamik	Sinergisme	Leucovorin	5-Fluorouracil	30	26	47,62%	42,63%
	Aditif	Ondansetron	Oxaliplatin	4	0	6,36%	0%
		Oxaliplatin	Ciprofloxacin	0	1	0%	1,64%
		Metronidazole	Ondansetron	0	1	0%	1,64%
		Furosemid	Morfin Sulfat	1	0	1,58%	0%
		Furosemid	Omeprazol	0	1	0%	1,64%
Tidak diketahui		Irinotecan	Bavacizumab	3	0	4,77%	0%

Ket: n=63 dan 61 total kejadian interaksi obat kanker kolon dan kanker rektal pada penelitian

Berdasarkan tabel 12 interaksi obat berdasarkan mekanismenya dibagi menjadi dua yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang berkaitan dengan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi serta mempengaruhi kadar obat dalam

plasma, obat dengan golongan yang sama tidak dapat disama ratakan pada mekanisme interaksi ini karena setiap obat memiliki sifat fisikokimia yang berbeda. Interaksi farmakodinamik berkaitan dengan samanya reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik antar obat sehingga menimbulkan terjadinya efek aditif, sinergisme atau antagonis yang tidak mempengaruhi kadar plasma lainnya (Gitawati, 2008). Interaksi farmakokinetik yang paling banyak terjadi pada fase distribusi yaitu oxaliplatin dan 5-fluorouracil sebanyak 17 kasus (26,98%) pada kanker kolon dan 19 kasus (31,14%) pada kanker rektal. Mekanisme farmakodinamik sinergisme terjadi paling banyak pada leucovorin dengan 5-fluorouracil sebanyak 30 kasus (47,62%) pada kanker kolon dan 26 kasus (42,63%) pada kanker rektal.

Evaluasi *drug related problems* (DRPs) yang terjadi pada pasien kemoterapi kanker kolorektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018 tercantum pada tabel 13. Terdapat total 103 kasus kejadian DRPs yang terjadi pada kanker kolon terdiri dari dosis terlalu rendah sebanyak 31 kasus dosis terlalu rendah, 1 kasus dosis terlalu tinggi, 8 kasus kontraindikasi dan 63 kasus interaksi obat. Kanker rektal terdapat total 97 kasus kejadian DRPs yang terdiri dari 28 kasus pemilihan dosis terlalu rendah dan 1 kasus dosis terlalu tinggi serta 7 kasus kontraindikasi dan 61 kasus interaksi obat.

Tabel 13. Evaluasi drug related problems pada pasien kemoterapi kanker kolon dan kanker rektal di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2018

Kategori	Kasus Kanker Kolon	Persentase (n=103)	Kasus Kanker Rektal	Persentase (n=97)
Dosis terlalu rendah	31	30,09%	28	28,87%
Dosis terlalu tinggi	1	1%	1	1,03%
Kontraindikasi	8	7,76%	7	7,22%
Interaksi obat	63	61,15%	61	62,88%

Ket: n=103 total kejadian *drug related problems* yang terjadi pada kanker kolon
n= 97 total kejadian *drug related problems* yang terjadi pada kanker rektal

3.3.4 Kelemahan Penelitian

Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak lengkapnya data laboratorium yang diperoleh pada rekam medik serta penelitian ini tidak menggunakan data catatan terintegrasi rumah sakit sebagai rujukan sehingga kontraindikasi tidak diketahui terjadi akibat penggunaan obat kemoterapi atau sebelumnya telah mengalami kondisi tersebut. Informasi terkait jam pemberian pada regimen kemoterapi yang tidak tercantum pada rekam medik menjadi kelemahan penelitian ini terkait interaksi obat. Data pasien terkait berat badan setiap siklus kemoterapi perlu dipertimbangkan karena berkaitan dengan dosis pada pasien sehingga DRPs terkait pemilihan dosis tiap siklus kemoterapi dapat dianalisis dengan tepat.

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Hasil penelitian pada evaluasi *drug related problems* pada pasien kemoterapi kanker kolorektal di instalasi rawat inap Dr. Moewardi tahun 2018 didapatkan data 2 diagnosa yaitu kanker kolon dan kanker rektal. Kanker kolon didapatkan hasil kategori dosis terlalu rendah 31 kasus (30,09%), dosis terlalu tinggi 1 kasus (1%), kontraindikasi 8 kasus (7,76%) dan interaksi obat 63 kasus (61,15%). Kanker rektal kategori dosis terlalu rendah 28 kasus (28,87%) dan dosis terlalu tinggi 1 kasus (1,03%), kontraindikasi 7 kasus (7,22%) dan interaksi obat 61 kasus (62,88%).

4.2 Saran

Perlunya penelitian lebih lanjut terkait evaluasi *drug related problems* pada kemoterapi kanker kolorektal dengan metode prospektif untuk mengetahui secara langsung masalah terkait penggunaan obat pada terapi serta penanganan yang tepat pada *drug related problems* yang terjadi pada pasien.

PERSANTUNAN

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu proses jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alcindor T. and Beauger Phd Mba N., 2011, 8 Drug Development In Contemporary Oncology Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy, *Current Oncology—Volume*, 18 (1), 18–25.
- American Cancer Society, 2017, Colorectal Cancer Facts & Figures 2017 - 2019, *Atlanta*, 1–40.
- Amsalu D., 2017, Assessment of drug therapy problems among patients with cervical cancer at Amsalu D., 2017, Assessment of drug therapy problems among patients with cervical cancer at Kenyatta National Hospital, Kenya, *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 4 (1), 15.
- Aoshima E., Mibu M., Kubota M. and Hashida T., 2018, Use of Supplements by Japanese Cancer Patients Receiving Outpatient Cancer Chemotherapy, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24 (9–10), 1003–1006.
- Baxter K., Davis M., Driver S., Lee R., Marshall A., Mc.Larney R., Hharp J.M. and Elen R Shute B., 2008, *Stockley's Drug Interaction*, eight edit., Pharmaceutical Press, London.
- Blumenthal E.Z., 2013, On the origin of cancer, *Medical Hypotheses*, 46 (6), 581–583.
- Brierley J., Gospodarowicz M. and O'Sullivan B., 2013, Principles of cancer staging, *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*, 117–123.
- Chandran S.P., Natarajan S.B., Chandraseharan S. and Mohd Shahimi M.S.B., 2017, Nano drug delivery strategy of 5-fluorouracil for the treatment of colorectal cancer, *Journal of Cancer Research and Practice*, 4 (2), 45–48.
- Clippe C., Freyer G., Milano G. and Trillet-Lenoir V., 2003, Lethal Toxicity of Capecitabine due to Abusive Folic Acid Prescription?, *Clinical Oncology*, 15 (5), 299–300
- David J. Kuter M.D., 2015, Managing Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy,

Terdapat di: <https://www.cancernetwork.com/oncology-journal/managing-thrombocytopenia-associated-cancer-chemotherapy> [Diakses pada 20 Juni, 2019].

- Drugs, 2019, *Drug Interaction*, (online), (<http://www.drugs.com/International.html>, diakses pada tanggal 17 Mei 2019)
- Farooqui R., Hoor T., Karim N. and Muneer M., 2018, Potential drug-drug interactions among patient's prescriptions collected from medicine out-patient setting, *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 34 (1), 144–148.
- Fedewa S.A., Siegel R.L., Miller K.D., Barzi A., Jemal A., Meester R.G.S. and Ahnen D.J., 2017, Colorectal cancer statistics, 2017, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67 (3), 177–193.
- Freedman A.N., Slaterry M.L., Ballard-barbash R., Willis G., Cann B.J., Pee D., Gail M.H. and Pfeiffer R.M., 2011, Colorectal Cancer Risk Prediction Tool for White Men and Women Without Known Susceptibility, *Journal of Clinical Oncology*, 27 (5)
- Food and Drug Administration, 2011, FDA Drug Safety Communication: Low Magnesium Level Can Be Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitor Drugs (PPIs), Terdapat di: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm> [Diakses pada March 2, 2011].
- Gitawati R., 2008, Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya, *Media Litbang Kesehatan*, 18 (4), 175-184.
- Glassman MH. and Bigger JT., 2001, Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death, *The American Journal of Psychiatry*, 158 (11), 82-1774
- Greeshma M., Lincy S., Maheswari E., Tharanath S. and Viswam S., 2018, Identification of Drug Related Problems by Clinical Pharmacist in Prescriptions with Polypharmacy: A Prospective Interventional Study, *Journal of Young Pharmacists*, 10 (4), 460–465.
- Gunaydin C. and Bilge S.S., 2018, Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level, *Eurasian Journal of Medicine*, 50 (2), 116–121.
- Gurney H., 2002, How to calculate the dose of chemotherapy, *British Journal of Cancer*, 86 (8), 1297–1302.
- International Agency for Research on Cancer W., 2018, Colorectal cancer-Fact, 876, 1–2.
- Johnson EJ., MacGowan AP., Potter MN., Stockley RJ., White LO., Slade RR. and Reeves DS., 1990, Reduce Absorption of Oral Ciprofloxacin After Chemotherapy for Haematological Malignancy, *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 25 (2), 837.
- Kar A.S. and Utara U.S., 2005, Pengaruh Anemia Terhadap Kualitas Hidup Dan Hasil Pengobatan, *Skripsi*, Universitas Sumatra Utara, 1-38
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018, Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kanker Kolorektal Tahun 2018.
- Khosama Y., 2015, Faktor Risiko Kanker Kolorektal, *Cermin Dunia Kedokteran*, 42 (11), 829–832.
- Kim J.H., 2015, Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly, *World Journal of Gastroenterology*, 21 (17), 5158–5166.
- Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H., Lee J.E., Kim N. and Sung M.K., 2015, Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk, *World Journal of Gastroenterology*, 21 (17), 5167–5175.
- Kokowaro G.O., 2001, Clinical drug interactions., *East African Medical Journal*, 78 (10), 505–506.
- Kolligs F.T., 2016, Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer, *Visceral Medicine*, 32 (3), 158–164.

- Kounas SP., Letsas KP., Sideris A., Efraimidis M. and Kardaras F., 2005, QT Interval Prolongation and Torsades De Pointes Due to a Coadministration of Metronidazole and Amiodarone, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 28 (5), 472.
- Kumar N., Mishra J., Dromund J., Quazi S.H., Karanki S.S., Shaw J. and Chen B., 2013, Prospective of Colon Cancer Treatments and Scope for Combinatorial Approach to Enhanced Cancer Cell Apoptosis, *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 86 (3), 232–250.
- Lin J.H., Zhang S.M., Rexrode K.M., Manson J.A.E., Chan A.T., Wu K., Tworoger S.S., Hankinson S.E., Fuchs C., Gaziano J.M., Buring J.E. and Giovannucci E., 2013, Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11 (4), 419–424.
- Malka D., Rotolo F. and Boige V., 2017, First-line treatment in metastatic colorectal cancer: Important or crucial?, *European Journal of Cancer*, 84, 363–366.
- McLeod H.L., 1998, Clinically relevant drug-drug interactions in oncology, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 45 (6), 539–544.
- Monson J.R.T. et al., 2013, Practice parameters for the management of rectal prolapse, *Diseases of the Colon and Rectum*, 56 (11), 535–550.
- Pachel P. and Kacsckemeti V., 2004, Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns ?, *Current Pharmaceutical Design*, 10 (20), 75.
- Pardini B., Kumar R., Naccarati A., Novotny J., Prasad R.B., Forsti A., Hemminki K., Vodicka P. and Lorenzo Bermejo J., 2011, 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer and MTHFR/MTRR genotypes, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72 (1), 162–163.
- Pharmaceutical Care Network Europe, 2017, Classification of Drug Related Problems The PCNE Classification version 8.02, *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*.
- Perwitasari D.A., Gelderblom H., Atthobari J., Mustofa M., Dwiprahasto I., Nortier J.W.R. and Guchelaar H.J., 2011, Anti-emetic drugs in oncology: Pharmacology and individualization by pharmacogenetics, *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33 (1), 33–43.
- Rosner M.H. and Dalkin A.C., 2014, Electrolyte Disorders Associated With Cancer, *Advances in Chronic Kidney Disease*, 21 (1), 7–17.
- Santos A., Zanetta S. and Cresteil T., 2000, Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans, *Clinic Cancer Research*, 6 (2000): 20.
- Scavone JM., Greenblatt DJ., Matlis R. and Harmatz JS., 1986, Interaction of Oxaprozin with Acetaminophen, Cimetidine and Ranitidine, *European Journal Clinical Pharmacology*, 31(3), 371
- Sisay E.A., 2015, Drug Related Problems in Chemotherapy of Cancer Patients, *Journal of Cancer Science & Therapy*, 07 (02), 55–59.
- Suzuki A., Kobayashi R., Fuji H., Iihara H., Takashi T., Yoshida K. and Itoh Y., 2017, Control of Nausea and Vomiting in Patients with Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy with Moderate Emetic Risk, *Anticancer Research*, 36 (12), 6527–6534.
- Vatandoust S., Price T.J. and Karapetis C.S., 2015, Colorectal cancer: Metastases to a single organ, *World Journal of Gastroenterology*, 21 (41), 11767. Terdapat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631975/> [Diakses pada June 27, 2019].
- Viktil, Kristin K and Blix, Hege S., 2007, The Impact of Clinical Pharmacist on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes, *Journal Complication Basic & Pharmacology & Toxicology*, 102, pp. 275-280, doi: 10.1111/J.1742-7483.2007.00206.x.

- Xie X., Wu Y., Luo S., Yang H., Li L., Zhou S., Shen R. and Lin H., 2017, Efficacy and Toxicity of Low-Dose versus Conventional-Dose Chemotherapy for Malignant Tumors: a Meta-Analysis of 6 Randomized Controlled Trials, *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 18 (2), 479–484.
- Xu. T., Chen. J., Y. L. and J.E.A. W., 2010, Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: A systematic review and survival-gain analysis, *BMC Cancer*, 10.
- Witchel HJ., Hancox JC. and Nutt DJ, 2003, Psychotropic Drugs, Cardiac Arrhythmia and Sudden Deat, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 23 (1), 58-77.